

# 茵陳의 생식·발생 독성 시험 - 胚子 및 胎子 발생을 중심으로 -

노희목<sup>1</sup>, 김승모<sup>2</sup>

<sup>1</sup>대구태백한의원, <sup>2</sup>대구한의대학교 한의학과 간계내과학교실

## Terato Genicity Test of Oral Administration of *Artemisiae capillaris herba* Extracts on New Zealand White Rabbit

Heuimok Roh<sup>1</sup>, Seongmo Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Deagu Taebaek Oriental Medical Clinic, <sup>2</sup>Department of Oriental Medicine, Daegu Haany University

**Objectives** : The objective of this study was to access the effect of *Artemisiae capillaris herba* Extracts on the organogenetic reproductive toxicity of New Zealand White rabbits when administered by oral gavage.

**Methods** : Gestational New Zealand White rabbits were dosed from 6 days of gestation to 18 days of gestation. It was conducted in accordance with the recommendations of the KFDA Guideline for Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. In addition, serum AST, ALT, LDH and ALP levels were detected with their necropsy and histopathological observation

**Results**: No significant changes of body weights, gains and food consumption were demonstrated in all dosed groups compared to those of vehicle control group except for 2,000mg/kg-dosing group, which showed significantly increase of body weight compared to that of vehicle control group. Normal gross findings were demonstrated in all tested groups. No significant changes of number of corpora lutea, implantation, implantation rate, number of fetal death, loss rate of post-implantation, number of live youngs at C-section, survival rate of post-implantation, number of male live youngs at C-section, number of female live youngs, sex ratio of live young, external anomalies of live youngs and body weight of live youngs were demonstrated in all dosed groups compared to those of vehicle control group. Although some visceral variations such as thymic remnant in the neck, dilation of renal pelvis, dilated ureter and malpositioned left common carotid artery, no significant changes were demonstrated in all dosed groups compared to that of vehicle control group. Some malformations and variation were demonstrated with retardations. However, no significant changes were demonstrated in all dosed groups compared to that of vehicle control group. In addition, similar ossification numbers were detected in sternbrae, metacarpals, metatarsals, phalanges, cervical vertebrae, and sacral and caudal vertebrae. No *Artemisiae capillaris herba* Extracts treatment-related changes of serum AST, ALT, LDH and ALP levels were demonstrated in all dosed levels in this study.

**Conclusions** : We could conclude that oral administration of *Artemisiae capillaris herba* Extracts hasn't an influence on the organogenetic reproductive toxicity.

Keywords : *Artemisiae capillaris herba*, Terato genicity Test, toxicity

접수 ▶ 2010년 6월 21일 수정 ▶ 2010년 7월 23일 채택 ▶ 2010년 7월 29일  
교신저자 김승모, 대구광역시 수성구 상동 165번지 대구한의대학교 한의학과 간계내과학교실  
Tel 053-651-2600 Fax 053-651-2600 E-mail heuwon@hanmail.net

## I. 서 론

茵陳은 淸熱利濕의 효능이 있어 濕熱로 인한 黃疸에 주로 사용하는 약재로 茵陳蒿湯, 茵陳五苓散 등의 君藥으로 사용되며, 임상에서 여러 가지 형태의 간장 질환에 가장 보편적인 약재로 이용되고 있다.<sup>1)</sup> 실험적으로 茵陳 및 茵陳을 포함한 여러 처방에서 CCl<sub>4</sub>, 알코올, galactosamine 및 DMNA 등으로 유발된 여러 가지 유형의 간 손상에 유효한 작용이 있음이 보고되었으며<sup>2-9)</sup>, alloxan으로 유발된 당뇨병 모델에서 혈당 및 혈중 지질 강하 효과도 밝혀져 있다<sup>10)</sup>.

茵陳에 대한 독성시험에서 權<sup>11)</sup>은 茵陳 메탄올 추출물을 흰쥐에 투여한 경우에 급성독성이 나타나지 않음을 보고하였고, 茵陳을 주재료로 사용한 茵陳淸肝湯<sup>12)</sup>과 茵陳蒿湯<sup>13)</sup>의 급성 및 만성 독성시험에서 안전성이 보고된 바 있으며, 김<sup>14)</sup>은 茵陳이 受胎能과 初期 胚發生의 생식·발생 독성 시험에서 안전함을 보고한 바 있다. 그러나 張<sup>16)</sup>은 chloroform분획에서 茵陳의 미약한 독성을 보고한 바 있으며, 최근에는 茵陳 자체의 간세포 독성 혹은 중국산 茵陳의 농약 및 중금속으로 인한 독성에 대하여 보고되고 있다<sup>16)</sup>.

생식·발생 독성 시험은 受胎能 및 初期 胚發生 시험, 출생 전·후 발생과 모체 기능 시험 및 胚·胎子 발생 시험 등으로 구분되며, 이 중 배·태자 발생 시험은 초기 형성 시험이라고도 하며, 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기까지 암컷에 시험 물질을 투여할 때 임신 동물 및 배·태자의 발생에 대한 독성 시험을 의미한다<sup>17)</sup>.

이에 저자는 茵陳이 다음 세대에 미칠 수 있는 잠재적인 독성을 평가하기 위하여 생식·발생 독성 시험을 계획하였으며 그 계획의 일환으로 茵陳의 경구 투여가 암컷 토끼의 초기형성에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 실험은 식품의약품안전청의 '독성시험 기준'<sup>14)</sup>에 의거하여 배자 및 태자의 사망, 발육지연, 기형 발생 등을 평가하였으며 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험

### 1. 재료

#### 1) 동물

암컷 60마리와 수컷 10마리의 New Zealand White계 토끼(중앙실험동물, Korea)를 사용하였으며 1개월의 순화를 거쳐 일반증상을 관찰하여 건강한 암컷 총 40마리만 인공 수정시켜 실험에 사용하였다. 동물의 체중은 3.00-4.00 kg인 4-6개월령을 1개월의 순화를 거쳐 체중 3.30-4.30 kg의 5-7개월령을 사용하였다. 동물은 온도 22-25℃, 습도 50-60%, 명암주기 12:12 hr로 조절된 사육실에서 사육하였으며, 토끼용 고품사료(푸리나 코리아 주식회사, Korea)와 음용수를 자유롭게 공급하였다. 동물은 실험 기간 동안 개체별로 individual cage (420W × 500L × 340H mm)에 수용하였다.

#### 2) 약제

실험에 사용한 茵陳(*Artemisia capillaris herba*)은 대구한의대학교부속 대구한방병원에서 구입한 것을 HPLC(high performance liquid chromatography)를 이용하여 알려진 불순물의 존재를 확인하고 불순물의 농도가 1%이하인 약제만을 선정하여 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 실험군의 배정

실험군은 매체 대조군(V-C군), 2,000 mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(T1군), 1,000 mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(T2군) 및 500 mg/kg의 茵陳 추출물을 투여한 군(T3군)의 4개군으로 구분하였으며, 각 군에 10마리씩 배정하였고, 실험 설계는 아래와 같다.

< Experimental Design in This Study >

Group ID	Treatment	Dosage	Number of animal	Sex of animal
V-C	D.W.	0	10	Female
T1	AC Extract	2,000 mg/kg	10	
T2	AC Extract	1,000 mg/kg	10	
T3	AC Extract	500 mg/kg	10	

AC Extract: *Artemisia capillaris herba* Extract; D.W.: Distilled Water; AC Extracts were suspended in D.W. and dosed by gastric gavage at 3 ml/kg.

## 2) 모동물의 교배 방법

교배용 수컷에서 채취한 정액을 암컷에 인공 수정시켰으며, 수정된 날을 임신 0일로 정하고, 최종 임신의 판정은 제왕절개시 자궁의 착상흔적으로 판별하였다.

## 3)茵陳 추출물의 제조

茵陳 2,000 g을 정제수 20 l에 넣고 가열 추출한 후, 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N=N type; LAB Camp, Daejeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer(PVTFD10A; ilShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 100 g당 12.30 g(수율 12.30%), 총 246.00 g의 추출물을 얻었다.

## 4)茵陳 추출물의 투여

茵陳 추출물은 증류수(중외제약, 서울)에 현탁하여 kg당 3 ml씩 경구용 카테터를 이용하여 투여하였으며, 매체 대조군에서는 증류수를 kg당 3 ml씩 동일한 방법으로 투여하였다.茵陳 추출물은 임신 6일부터 18일 까지 1일 1회 09:30-10:30 사이에 투여하였다.

## 5) 체중변화

모든 모체에 대하여 임신일(임신 0일)부터 최종 제왕절개일(임신 28일)까지 체중을 측정하였으며, 임신 0, 6, 10, 14, 18, 23 및 28일에 체중을 기록하였다. 또한茵陳 추출물 투여 후 초래되는 체중의 변화를 명확히 하고, 투여 시작시의 개체 차이에 의한 변화를 줄이기 위하여 증체량을 계산하여 임신 0-6, 6-10, 10-14, 14-18, 18-23, 23-28 및 0-28일간의 증체량을 기록하였다.

## 6) 사료 섭취량의 측정

모든 모체의 1일 사료 섭취량을 실험 전기간동안 아래의 공식을 이용하여 측정하였으며, 임신 1, 7, 11, 15, 19, 24 및 28일의 섭취량을 기록하였다.

Daily food consumption (g/rabbit/day) = Amounts of food which were supplied to individual cage - Their remnants that were measured next day

## 7) 부검소견

모든 모체는 최종 부검일(임신 28일)에 ethyl ether로 마취·방혈한 후, 부검하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 모든 장기에 대하여 육안적 검사를 실시하였다.

## 8) 제왕절개시의 관찰

각 군의 동물을 임신 28일에 부검하여 태반을 Salewski<sup>18)</sup>의 염색방법으로 염색하여 착상수, 임신 황체수, 생존태자수, 흡수배아(태자)수, 사망태자수, 생존태자의 성별, 생존태자의 개체별 체중 등을 조사하고, 이를 기초로 아래와 같은 자료를 산출하였다. 또한 이와 함께 Wilson<sup>19)</sup>의 방법에 준하여 체표 이상을 관찰 기록하였다.

### (1) 태자사망수

Number of fetal death = (Number of resorption + Number of dead fetus)

### (2) 착상률

Implantation rate(%) = (Number of implantation / Number of Corpora lutea) × 100

### (3) 착상후 소실율

Post-implantation loss(%) = (Number of fetal death / Number of implantation) × 100

### (4) 착상후 생존율

Survival rate of post-implantation(%) = (Total number of live youngs death / Number of implantation) × 100

### (5) 성비

Sex ratio = Number of female / Number of male

### (6) 생존태자의 체중

생존태자의 개체별 체중은 암수 각각 10마리씩 산정하여 측정하였다.

9) 태자의 형태학적 검사

생존 태자를 적출한 후 체표 이상을 검사하였으며, 아래의 내부장기 검사와 골격검사를 실시하였다.

(1) 내부장기 검사

Stuckhardt와 Poppe<sup>20)</sup>의 방법으로 제왕절개일에 암수 각각 10마리씩 선정하여 내부장기 이상을 검사하였으며, 이때에 성별을 확인하였다.

(2) 골격 검사

내부장기 검사 후 알코올에 고정한 다음 Dawson<sup>21)</sup>의 방법으로 골격 표본을 제작하여 골격 이상과 골화 상태를 검사하였다.

10) 혈청성분의 변화

동물은 최종 부검일에 ethyl ether로 마취한 후, 복강을 절개한 다음 복대정맥을 노출시켜 10 ml의 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 실온에서 24시간 이상 방치시킨 후 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하고, AST, ALT, LDH, ALP 성분 함량을 검사하였다.

11) 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 각각의 매체 대조군과 비교하여 유의성을 검증하였다. 유의성

검증은 Mann-Whitney Wilcoxon test(M-W test)로 실시하였으며, *p* value가 0.05이하일 때 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS for Window(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하여 처리하였다.

III. 결 과

1. 체중 변화

임신일의 체중은 매체 대조군, T1, T2 및 T3군에서 모두 유사한 체중을 나타내었다. 매체 대조군에서는 임신 6일부터 정상적인 체중 변화를 나타내었다. T1군에서는 실험 전 기간동안 각각 3928.00 ± 142.39, 3959.80 ± 151.56, 4253.70 ± 164.57, 4479.20 ± 198.50, 4725.10 ± 255.03 및 4950.90 ± 276.83 g 으로 관찰되어 임신 6일부터 10일까지는 매체 대조군과 유사하였으나, 임신 14일부터 매체 대조군에 비하여 유의성(*p* < 0.01)있는 체중 증가가 인정되었다. T2군에서는 실험 전 기간동안 각각 임신 6일부터 28일까지 매체 대조군과 유사하였다. T3군에서는 실험 전 기간 동안 각각 임신 6일부터 28일까지 매체 대조군과 유사하였다<Table 1>.

<Table 1> Changes of Body Weights of Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods

Group ID <sup>1)</sup>	V-C	<i>Artemisia capillaris herba</i> extract treating group		
		T1	T2	T3
Ges <sup>a)</sup> 0 <sup>b)</sup>	3794.70 ± 327.30	3788.40 ± 198.10	3786.30 ± 215.84	3824.90 ± 177.19
Ges 6 <sup>c)</sup>	3907.70 ± 326.15	3928.00 ± 142.39	3876.90 ± 214.92	3915.60 ± 180.87
Ges 10	3926.60 ± 266.91	3959.80 ± 151.56	3928.00 ± 148.26	3960.20 ± 177.60
Ges 14	3988.30 ± 180.88	4253.70 ± 164.57**	3974.30 ± 137.70	4000.40 ± 160.02
Ges 18	4069.30 ± 154.17	4479.20 ± 198.50**	4088.10 ± 118.50	4071.50 ± 117.60
Ges 23	4141.40 ± 153.83	4725.10 ± 255.03**	4138.50 ± 112.11	4122.20 ± 102.95
Ges 28 <sup>d)</sup>	4234.90 ± 152.28	4950.90 ± 276.83**	4237.20 ± 111.48	4209.20 ± 83.95

Mean ± S.D., g

1) Percentage vs total animal number of observation (n=10)

a) Ges. Days aftergestation; b) Atgestation days; c) At initial dosing; d) At sacrifice and C-section;

\*\* *p* < 0.01 compared to that of V-C by M-W test.

## 2. 증체량 변화

매체 대조군에서 임신 0-6, 6-10, 10-14, 14-18, 18-23, 23-28 및 0-28일 동안의 증체량은 각각 113.00 ± 40.07, 18.90 ± 92.83, 61.70 ± 110.57, 81.00 ± 44.78, 72.10 ± 40.49, 93.50 ± 42.11 및 440.20 ± 201.00 g으로 관찰되었다. T1군에서 0-6

및 6-10일 동안의 증체량은 매체 대조군과 유사하였으나, 10-14, 14-18, 18-23, 23-28 및 0-28일 동안의 증체량은 매체 대조군에 비하여 유의성( $p < 0.01$ )있게 증가하였다. T2군에서는 실험 전 기간동안 매체 대조군과 유사하였다. T3군에서는 실험 전 기간동안 매체 대조군과 유사하였다<Table 2>.

<Table 2> Changes of Body Weights Gains of Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods

Group ID	V-C	<i>Artemisia capillaris herba</i> extract treating group		
		T1	T2	T3
Ges <sup>a)</sup> 0-6	113.00 ± 40.07	139.60 ± 97.06	90.60 ± 79.15	90.70 ± 50.78
Ges 6-10	18.90 ± 92.83	31.80 ± 53.48	51.10 ± 73.12	44.60 ± 89.80
Ges 10-14	61.70 ± 110.57	293.90 ± 140.16**	46.30 ± 70.30	40.20 ± 31.70
Ges 14-18	81.00 ± 44.78	225.50 ± 165.11**	113.80 ± 48.06	71.10 ± 57.95
Ges 18-23	72.10 ± 40.49	245.90 ± 122.10**	50.40 ± 27.70	50.70 ± 31.90
Ges 23-28	93.50 ± 42.11	225.80 ± 105.38**	98.70 ± 30.23	87.00 ± 44.86
Total <sup>b)</sup>	440.20 ± 201.00	1162.50 ± 313.25**	450.90 ± 123.02	384.30 ± 137.63

Mean ± S.D., g

a) Ges. Days after gestation; b) Total, body weight gains throughout the whole gestation periods (Ges 0-28);

\*\*  $p < 0.01$  compared to that of V-C by M-W test.

## 3. 사료 섭취량 변화

매체 대조군에서는 임신 1, 7, 11, 15, 19, 24 및 28일의 사료 섭취량이 실험 전 기간동안 일정한 사료 섭취량을 나타내었다. T1군에서는 임신 1 및 7일에는 매체 대조

군과 유사하였으나, 임신 11일부터는 매체 대조군에 비하여 유의성( $p < 0.01$ )있게 증가하였다. T2에서는 실험 전 기간동안 매체 대조군과 유사하였다. T3군에서는 실험 전 기간동안 매체 대조군과 유사하였다<Table 3>.

<Table 3> Changes of Food Consumption of Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods

Group ID	V-C	<i>Artemisia capillaris herba</i> extract treating group		
		T1	T2	T3
Ges <sup>a)</sup> 1	155.40 ± 30.26	156.00 ± 19.88	158.00 ± 16.51	158.30 ± 21.61
Ges 7 <sup>b)</sup>	168.40 ± 38.92	164.80 ± 36.69	165.20 ± 34.16	167.30 ± 46.90
Ges 11	152.10 ± 38.20	209.90 ± 15.50**	168.20 ± 27.70	154.10 ± 34.66
Ges 15	156.30 ± 31.05	211.00 ± 16.67**	153.10 ± 44.22	154.00 ± 23.49
Ges 19	158.20 ± 21.32	204.80 ± 9.61**	162.30 ± 23.29	156.00 ± 32.03
Ges 24	137.10 ± 28.36	193.20 ± 18.41**	138.70 ± 26.18	134.30 ± 23.89
Ges 28 <sup>c)</sup>	152.60 ± 29.37	201.50 ± 12.53**	153.70 ± 27.75	147.70 ± 31.66

Mean ± S.D., g/head

a) Ges. Days after gestation; b) At first detecting day after initial dosing; c) Last detecting day after gestation, at sacrifice with C-section;

\*\*  $p < 0.01$  compared to that of V-C by M-W test.

#### 4. 부검 소견

매체 대조군을 포함한 모든 실험군에서 소화관의 출혈 소견 이 외에 간장, 신장, 비장, 심장, 흉선, 부신 및 난소의 육안적 검사에서 이상소견이 관찰되지 않았다. 소화관의 출혈 소견은 주로 위와 소장애 국한되어 관찰되었으며, 매체 대조군에서 2례(20%), T1, T2 및 T3 군에서 각각 3례(30%), 1례(10%) 및 2례(20%)씩 관찰되었다<Table 4>.

<Table 4> Gross Findings of Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary)

Group	V-C	T1	T2	T3
No. of observation	10	10	10	10
Liver				
No gross findings (%) <sup>1)</sup>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Kidney				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Spleen				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Heart				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Thymus				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Adrenal glands				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Ovary				
No gross findings (%)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Gastrointestinal Tract				
No gross findings (%)	8 (80)	7 (70)	9 (90)	8 (80)
Hemorrhage (%)	2 (20)	3 (30)	1 (10)	2 (20)

1) Percentage vs total animal number of observation.

<Table 5> Reproductive and Littering Data 1. Number of Pregnant Animals, Corpora Lutea, Implantation and Implantation Rate

Group ID	V-C	T1	T2	T3
Number of P.A. <sup>a)</sup>	9	10	10	9
%	90	100	100	90
Number of C.L. <sup>b)</sup>	10.11 ± 1.96	10.10 ± 1.73	9.60 ± 1.26	10.33 ± 1.94
Number of implantation	8.44 ± 1.33	8.70 ± 1.34	8.50 ± 1.18	8.78 ± 1.48
Implantation rate <sup>c)</sup>	89.20 ± 10.39	84.44 ± 5.61	87.78 ± 10.91	87.06 ± 7.97

Mean ± S.D., head or %

a) P.A., pregnant animal; b) C.L., corpora lutea; c) Implantation rate = (Number of implantation / Number of Copora lutea) × 100.

#### 5. 임신 및 제왕절개시의 변화

##### 1) 임신 동물의 수

매체 대조군에서는 90%에서 임신이 확인되었으며, T1과 T2군에서는 모두 100%에서 임신이 확인되었고, T3군에서는 90%에서 임신이 확인되었다<Table 5>.

##### 2) 황체의 수

매체 대조군에서는 10.11 ± 1.96개로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 매체 대조군과 유사하였다<Table 5>.

##### 3) 착상된 수

매체 대조군에서는 8.44 ± 1.33개로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 5>.

##### 4) 착상률

매체 대조군에서는 89.20 ± 10.39%로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 5>.

##### 5) 사산자 수

매체 대조군에서는 0.44 ± 0.73 head/rabbit으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 6>.

6) 착상후 소실율

매체 대조군에서는 5.12 ± 8.75%로 관찰되었으며, T1군에서는 2.82 ± 6.25 head/rabbit으로 감소하였으며, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

7) 제왕절개시 산자수

매체 대조군에서는 8.00 ± 1.41 head/rabbit으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

8) 착상후 생존율

매체 대조군에서는 94.88 ± 8.75%로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

9) 수컷 산자수

매체 대조군에서는 4.11 ± 1.45 head/rabbit으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

10) 암컷 산자수

매체 대조군에서는 3.89 ± 1.36 head/rabbit으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

11) 암수 생존자의 성비

매체 대조군에서는 1.14 ± 0.79ratio로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 매체 대조군과 유사하였다 <Table 6>.

12) 출산자에 대한 외표 검사

출산자에 대한 외표 검사시 이상소견을 나타내는 산자는 모든 실험 군에서 관찰되지 않았다 <Table 7>.

13) 산자의 체중

(1) 수컷의 평균체중 : 매체 대조군에서는 36.11 ± 3.55 g으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 7>.

(2) 암컷의 평균체중 : 매체 대조군에서는 34.29 ± 3.04 g으로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다 <Table 7>.

<Table 6> Reproductive and Littering Data 2. Number of Fetal Death, Litter Size, and Loss and Survival Rate of Post-implantation with Sex Ratio of Live Youngs

Group ID	V-C	T1	T2	T3
Number of fetal death	0.44 ± .73	0.30 ± 0.67	0.40 ± 0.70	0.44 ± 0.89
Loss rate of post-implantation <sup>a)</sup>	5.12 ± 8.75	2.82 ± 6.25	4.18 ± 6.96	4.24 ± 6.79
Number of live youngs	8.00 ± 1.41	8.40 ± 0.97	8.10 ± 0.88	8.33 ± 1.00
Survival rate of post-implantation <sup>b)</sup>	94.88 ± 8.75	97.18 ± 6.25	95.82 ± 6.96	95.76 ± 6.79
Number of male live youngs	4.11 ± 1.45	4.50 ± 0.97	4.20 ± 1.03	4.22 ± 0.83
Number of female live youngs	3.89 ± 1.36	3.90 ± 0.99	3.90 ± 0.74	4.11 ± 1.17
Sex ratio <sup>c)</sup>	1.14 ± 0.79	0.92 ± 0.34	1.00 ± 0.38	1.05 ± 0.50

Mean ± S.D., head, % or ratio

a) Post-implantation loss (%) = (Number of fetal death / Number of implantation) × 100;

b) Survival rate of post-implantation (%) = (Total number of live youngs death / Number of implantation) × 100;

c) Sex ratio = Number of female / Number of male.

<Table 7> Reproductive and Littering Data 3. External Anomalies and Body Weight of Live Youngs

Group ID	V-C	T1	T2	T3
Number of anomaly neonate	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Weight of male live youngs	36.11 ± 3.55	35.81 ± 3.54	36.62 ± 3.02	35.47 ± 3.30
Weight of female live youngs	34.29 ± 3.04	35.62 ± 2.57	33.81 ± 3.46	34.63 ± 3.54

Mean ± S.D., head, % or g

## 6. 태자의 내부 장기 검사소견

기형을 가진 태자는 전 실험군에서 관찰되지 않았으며, 변이소견으로는 흉선경부잔류, 신우확장, 뇨관 확장 및 좌총경동맥의 위치이상 소견이 인정되었다 <Table 8, 9>.

### 1) 변이소견을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%) 및 2마리(20%)에서 확인되었으나 T1군에서는 인정되지 않았다<Table 8>. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T2군에서는 인정되지 않았다<Table 9>.

#### (1) 흉선경부잔류

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2과 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%) 및 2마리(20%)에서 확인되었으나 T1군에서는 인정되지 않았다<Table 8>. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1 및 T2군에서는 인정되지 않았다<Table 9>.

<Table 8> Visceral Findings of Male F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary)

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of fetal malformation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No. of fetus variation	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (20%)
Thymic remnant in the neck	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (20%)
Dilation of renal pelvis	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Dilated ureter	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Malpositioned left common carotid artery	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)

Head (%)

### (2) 신우확장

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1과 T3군에서는 인정되지 않았다 <Table 8>. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T1군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T2과 T3군에서는 인정되지 않았다<Table 9>.

### (3) 뇨관 확장

수컷 매체 대조군과 T1 및 T2군에서는 인정되지 않았으나 T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었다<Table 8>. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으나 T1, T2 및 T3군에서는 인정되지 않았다<Table 9>.

### (4) 좌총경동맥의 위치이상

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2 및 T3군에서도 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1군에서는 인정되지 않았다 <Table 8>. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T3군에서도 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1 및 T2군에서는 인정되지 않았다<Table 9>.

<Table 9> Visceral Findings of Female F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary)

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of fetal malformation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No. of fetus variation	2 (20%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)
Thymic remnant in the neck	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Dilation of renal pelvis	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Dilated ureter	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Malpositioned left common carotid artery	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)

Head (%)



## 7. 태자의 골격 검사소견

기형소견으로는 흉골분절 유착과 흉골분절의 배열 이상 소견이 인정되었으며<Table 10>, 변이소견으로는 장요늑, 단요늑, 요추과다 및 흉골분절의 형태이상 소견이 인정되었다<Table 11>. 또한 골화지연 소견으로는 이분 흉골분절과 아령형 흉추체가 관찰되었다<Table 12>. 흉골, 중수골, 중족골, 지골, 경추 및 천미추의 골화점은 투여군과 매체 대조군 간의 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다<Table 13-15>.

### 1) 골격 기형소견을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1과 T2군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T3군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1과 T2군에서는 각각 10마리 중 3마리(30%) 및 2마리(20%)에서 확인되었고 T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다<Table 10>.

#### (1) 흉골분절 유착을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T1군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 확인되었고 T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다<Table 10>.

#### (2) 흉골분절의 배열이상을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으나, T1군에서는 확인되지 않았고 T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1 및 T2군에서는 각각 10마리 중 3마리(30%) 및 2마리(20%)에서 확인되었고 T3군에서는 확인되지 않았다<Table 10>.

<Table 10> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary) I. Malformation Fetus

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of fetal malformation				
Male	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)
Female	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)
Fused sternebra				
Male	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
Female	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)
Misaligned sternebra				
Male	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)
Female	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	0 (0%)
Head (%)				

### 2) 골격 변이소견을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 6마리(60%)에서 인정되었으며, T1군에서는 10마리 중 4마리(40%)에서 확인되었고 T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 5마리(50%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 5마리(50%)에서 인정되었으며, T1과 T2군에서는 각각 10마리 중 4마리(40%) 및 5마리(50%)에서 확인되었고 T3군에서는 10마리 중 6마리(60%)에서 인정되었다<Table 11>.

#### (1) 장요늑을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 4마리(40%)에서 인정되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 10마리 중 2마리(20%), 3마리(30%) 및 4마리(40%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 3마리(30%)에서 인정되었으며, T1 및 T2군에서는 각각 10마리 중 3마리(30%)에서 확인되었고 T3군에서는 10마리 중 5마리(50%)에서 인정되었다<Table 11>.

#### (2) 단요늑을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1 및 T2군에서는 각각 10마리 중 2마리(20%)에서 확인되었고 T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T2군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었다<Table 11>.

(3) 요추과다를 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 2마리(20%)에서 인정되었으며, T1, T2 및 T3 군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T1 및 T3군에서는 확인되지 않았고 T2군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었다<Table 11>.

(4) 흉골분절의 형태이상을 나타내는 태자 수

수컷에서는 흉골분절의 형태이상을 나타내는 태자가 T2군에서만 국한되어 1례(10%)가 인정되었다<Table 11>. 암컷에서는 모든 실험군에서 흉골분절의 형태이상을 나타내는 태자가 관찰되지 않았다<Table 11>.

<Table 11> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary) II. Variation Fetus

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of fetal variation				
Male	6 (60%)	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)
Female	5 (50%)	4 (40%)	5 (50%)	6 (60%)
Full supernumerary rib				
Male	4 (40%)	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)
Female	3 (30%)	3 (30%)	3 (30%)	5 (50%)
Short supernumerary rib				
Male	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)
Female	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)
Supernumerary lumbar vertebrae				
Male	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
Female	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Misshapen sternbrae				
Male	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
Female	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Head (%)

3) 골화지연 소견을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T1 및 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T2군에서는 인정되지 않았다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2과 T3군에서는 각각 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T1군에서는 인정되지 않았다<Table 12>.

(1) 이분 흉골분절을 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1 및 T2군에서는 인정되지 않았다. 암컷 매체 대조군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 인정되었으며, T2군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었으나 T1 및 T3군에서는 인정되지 않았다<Table 12>.

(2) 이령형 흉추체를 나타내는 태자 수

수컷 매체 대조군에서는 관찰되지 않았으나, T1군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T2 및 T3군에서는 인정되지 않았다. 암컷 매체 대조군에서는 관찰되지 않았으나, T3군에서는 10마리 중 1마리(10%)에서 확인되었고 T1 및 T2군에서는 인정되지 않았다<Table 12>.

<Table 12> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods (Group Summary) III. Retardation Fetus

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of fetal retardations				
Male	1(10%)	1(10%)	0(0%)	1(10%)
Female	1(10%)	0(0%)	1(10%)	1(10%)
Bipartite ossification of sternebra				
Male	1(10%)	0(0%)	0(0%)	1(10%)
Female	1(10%)	0(0%)	1(10%)	0(0%)
Dumbbell ossification of thoracic centrum				
Male	0(0%)	1(10%)	0(0%)	0(0%)
Female	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(10%)

Head (%)

4) 골화점수

(1) 흉골

수컷 매체 대조군에서는 5.78 ± 0.35 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다. 암컷 매체 대조군에서는 5.67 ± 0.64 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 13>.

<Table 13> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods IV. Ossification Centers : Sternebrae, Cervical, Sacral and Caudal Vertebrae

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of sternebrae				
Male	5.78 ± 0.35	5.70 ± 0.54	5.84 ± 0.25	5.66 ± 0.56
Female	5.67 ± 0.64	5.88 ± 0.24	5.73 ± 0.47	5.86 ± 0.34
No. of cervical vertebrae				
Male	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00
Female	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00	7.00 ± 0.00
No. of sacral and caudal vertebrae				
Male	19.65 ± 0.43	19.95 ± 0.50	19.76 ± 0.39	19.92 ± 0.15
Female	19.81 ± 0.38	19.80 ± 0.44	19.87 ± 0.18	19.79 ± 0.45

Mean ± S.D., point

<Table 14> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods V. Ossification Centers : Forelimbs

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of metacarpals				
Male	9.86 ± 0.24	9.85 ± 0.22	9.89 ± 0.19	9.91 ± 0.19
Female	9.85 ± 0.30	9.85 ± 0.25	9.92 ± 0.19	9.88 ± 0.21
No. of 1st and 2nd phalanges				
Male	16.83 ± 0.33	16.96 ± 0.07	16.90 ± 0.32	16.97 ± 0.07
Female	16.88 ± 0.21	16.90 ± 0.22	16.92 ± 0.16	16.90 ± 0.17
No. of 3rd phalanges				
Male	10.00 ± 0.41	9.90 ± 0.25	9.99 ± 0.42	9.96 ± 0.27
Female	9.96 ± 0.24	9.95 ± 0.16	9.95 ± 0.18	9.93 ± 0.15

Mean ± S.D., point

(2) 경추

수컷 매체 대조군에서는 7.00 ± 0.00 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서도 각각 7.00 ± 0.00 point/head로 관찰되어 매체 대조군과 동일하였다. 암컷 매체 대조군에서는 7.00 ± 0.00 point/head로 관찰되었고, T1, T2 및 T3군에서도 각각 매체 대조군과 동일하였다<Table 13>.

(3) 천미추

수컷 매체 대조군에서는 19.65 ± 0.43 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다. 암컷 매체 대조군에서는 19.81 ± 0.38 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 13>.

(4) 중수골

수컷 매체 대조군에서는 9.86 ± 0.24 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조

군과 유사였다. 암컷 매체 대조군에서는 9.85 ± 0.30 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 14>.

(5) 전지의 제1 및 제2지골

수컷 매체 대조군에서는 16.83 ± 0.33 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다. 암컷 매체 대조군에서는 16.88 ± 0.21 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 14>.

(6) 전지의 제3지골

수컷 매체 대조군에서는 10.00 ± 0.41 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다. 암컷 매체 대조군에서는 9.96 ± 0.24 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 14>.

<Table 15> Skeletal Findings of F1 Rabbits from Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic Periods VI  
Ossification Centers : Hindlimbs

Group ID	V-C	T1	T2	T3
No. of metatarsals				
Male	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00
Female	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00
No. of 1st and 2nd phalanges				
Male	15.90 ± 0.34	15.93 ± 0.15	15.88 ± 0.26	15.97 ± 0.07
Female	15.86 ± 0.27	15.88 ± 0.25	15.98 ± 0.06	15.85 ± 0.32
No. of 3rd phalanges				
Male	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00
Female	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00

Mean ± S.D., point

<Table 16> Changes of Serum Biochemistry Levels Dams Treated with *Artemisia capillaris herba* Extract during the Organogenetic periods

Group ID	AST <sup>a)</sup>	ALT <sup>b)</sup>	LDH <sup>c)</sup>	ALP <sup>d)</sup>
V-C	67.79 ± 11.61	62.05 ± 2.99	78.43 ± 10.39	90.17 ± 13.93
T1	66.35 ± 9.44	62.13 ± 4.78	80.51 ± 9.93	89.04 ± 11.23
T2	71.20 ± 9.10	62.17 ± 5.80	79.89 ± 14.33	82.34 ± 20.66
T3	65.77 ± 5.25	63.03 ± 3.19	77.45 ± 12.62	85.68 ± 27.18

Mean ± S.D., IU/L

Items were measured by auto dry chemistry analyzer(Spotochem 406010, Kyoto daiichi kagaku Co., Ltd., Japan);

a) AST, aspartate transferase; b) ALT, alanine transferase;

c) LDH, lactate dehydrogenase; d) ALP, alkaline phosphatase.

(7) 중족골

수컷 매체 대조군에서는 8.00 ± 0.00 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서도 각각 8.00 ± 0.00 point/head로 관찰되어 매체 대조군과 동일하였다. 암컷 매체 대조군에서는 수컷에서와 동일하게 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서도 매체 대조군과 동일하였다<Table 15>.

(8) 후지의 제1 및 제2지골

수컷 매체 대조군에서는 15.90 ± 0.34 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다. 암컷 매체 대조군에서는 15.86 ± 0.27 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 15>.

(9) 후지의 제3지골

수컷 매체 대조군에서는 8.00 ± 0.00 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3 군에서도 각각 매체 대조군과 동일하였다. 암컷 매체 대조군에서는 수컷에서와 동일하게 8.00 ± 0.00 point/head로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서도 각각 매체 대조군과 동일하였다<Table 15>.

8. 모체 혈액 생화학적 변화

혈청 AST는 매체 대조군에서 67.79 ± 11.61 IU/ℓ로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 16>. 혈청 ALT는 매체 대조군에서 62.05 ± 2.99 IU/ℓ로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 16>. 혈청 LDH는 매체 대조군에서 78.43 ± 10.39 IU/ℓ로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 16>. 혈청 ALP는 매체 대조군에서 90.17 ± 13.93 IU/ℓ로 관찰되었으며, T1, T2 및 T3군에서는 각각 매체 대조군과 유사하였다<Table 16>.

## IV. 고 찰

일반적으로 생식·발생 독성 시험은 수태능 및 초기 배발생 시험, 출생 전후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험 등의 3가지로 구분된다. 이 중 배·태자 발생 시험은 최기형성 시험이라고도 불리며, 착상부터 경구 개가 폐쇄되는 시기까지 암컷에 시험물질을 투여할 때 임신동물 및 배·태자의 발생에 미치는 영향을 검사한다. 최기형성 시험에서는 非妊娠 암컷과 비교에서 독성의 증가, 배·태자의 사망, 성장의 변화 및 형태학적 변화 등을 평가하여야 한다<sup>17)</sup>.

茵陳의 생식·발생 독성 시험 중 수태능 및 초기 배발생 시험은 김<sup>14)</sup>이 안전함을 보고하였으나,茵陳의 최기형성 시험과 관련된 연구는 찾을 수 없다. 본 연구에서는 간장 질환에 많이 사용되는茵陳에 대한 생식·발생 독성 시험의 일환으로茵陳의 경구투여가 임신한 토끼의 최기형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 임신 6일부터 임신 18일까지의 기관형성기에茵陳을 투여한 후 배자 및 태자의 사망, 발육지연, 기형발생 등 최기형성에 미치는 영향을 평가하였으며, 동시에 모체의 간손상에 미치는 영향을 혈액 화학적 방법으로 평가하였다.

2,000 mg/kg의茵陳 투여군에서 임신 14일부터 관찰된 체중 및 증체량의 증가는 용량 상관성이 인정된 점으로 미루어茵陳에 의한 것으로 생각되나, 심각한 수준의 체중 증가는 초래되지 않았으며, 같은 기간에 사료 섭취량이 투여 용량 의존적으로 증가된 점으로 보아茵陳 자체에 의한 증가 보다는茵陳 투여에 의해 식욕 증가가 초래되고 이 결과 체중 증가가 일어난 것으로 생각된다.

모체의 부검시 간장, 신장, 비장, 심장, 흉선, 부신 및 난소와 같은 주요 장기에 별 다른 육안적 소견이 인정되지 않았으나, 소화관에서 경미한 출혈 소견이 인정되었다. 그러나 이들 출혈 소견 역시 매체 대조군에서도 일부 인정되었으며, 용량 의존성이 인정되지 않은 점으로 보아茵陳의 투여에 의한 독성은 아닌 것으로 생각된다.

임신 28일째의 제왕절개시 임신 동물의 수, 황체의 수, 착상된 수, 착상률, 사산자 수, 착상후 소실율, 생존자 수, 착상후 생존율, 산자의 성비, 산자의 체표 이상 및 체중 등의 소견에서茵陳 투여에 기인한 변화는

관찰되지 않았다. 따라서茵陳 추출물은 기관형성기 투여에 있어서 모체 및 태아에 비교적 안전할 것으로 생각된다.

태자의 내부장기 소견에서 기형이 유발된 태자는 모든 실험군에서 나타나지 않았으며, 흉선경부잔류, 신우확장, 뇨관확장 및 좌총경동맥 위치이상과 같은 변이 소견이 일부 동물에 국한되어 관찰되었으나, 이러한 소견들은 매체 대조군에서도 유사한 빈도로 관찰되며, 용량 의존성 역시 인정되지 않아茵陳의 독성과는 무관한 것으로 생각된다.

골격검사에서 흉골분절 유착과 배열이상 등의 기형 소견, 장요늑, 단요늑, 요추과다 및 흉골분절의 형태 이상 등의 변이소견, 이분 흉골분절과 아령형 흉추체 등의 골화지연 소견이 인정되었으나, 이들 소견 역시 매체 대조군에서도 유사한 빈도로 관찰되었으며, 용량 의존성 역시 인정되지 않았다. 또한 흉골, 중수골, 중족골, 지골, 경추 및 천미추에서의 골화점수도 매체 대조군과 유사하게 관찰되었다.

본 실험의 결과 매체 대조군을 포함한 전 실험동물에서 혈청 AST, ALT, LDH, ALP는 정상 범주에 국한되어 관찰되었고, 부검 소견에서도 매체 대조군과 비교하여 변화가 나타나지 않았으므로, 기관형성기에 2,000 mg/kg까지의茵陳 투여는 모체의 간기능에 장애를 유발하지 않을 것으로 생각된다.

이상에서 기관형성기에茵陳 투여는 임신 모체의 사료 섭취량 증가와 이에 따른 체중 및 증체량의 증가를 촉진시키는 것으로 관찰되었으나, 기타 다른 지표들에 영향을 주지 않는 점과 태자의 내부장기 및 골격 검사에서 이상소견이 관찰되지 않은 점으로 미루어 2,000 mg/kg까지의茵陳 투여는 토끼의 최기형성을 나타내지 않는 것으로 생각된다. 또한 혈액화학적 검사와 부검 소견에서茵陳 투여에 의한 모체의 간손상 소견이 나타나지 않았다. 따라서茵陳 추출물의 최기형성 독성에 대한 안전성은 확인되었으며, 무해용량은 2,000 mg/kg 이상일 것으로 생각된다. 그러나 다른 독성검사 소견에 대한 자료가 명확하지 않으므로茵陳의 생식·발생독성을 보다 정확하게 알기 위해서는 향후 다른 방면으로 더 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

茵陳의 생식·발생 독성시험의 일환으로茵陳의 경구투여가 암컷 토끼의 최기형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 임신 6일부터 임신 18일까지의 기관형성기에茵陳 추출물을 투여한 후 배자 및 태자의 사망, 발육지연 등 최기형성에 미치는 영향을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중, 증체량 및 사료 섭취량은 2,000 mg/kg의茵陳 추출물을 투여한 군에서 매체 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다.
2. 간장, 신장, 비장, 심장, 흉선, 부신 및 난소 등의 부검소견은 모든 실험군에서 정상적인 소견을 나타내었다.
3. 임신 및 제왕절개시에 임신 동물의 수, 황체의 수, 착상된 수, 착상률, 사산자 수, 착상후 소실율, 제왕절개시 산자수, 착상후 생존율, 수컷 산자수, 암컷 산자수, 암수 생존자의 성비, 출산자에 대한 체표 검사 및 산자의 체중 변화는 나타나지 않았다.
4. 태자의 내부장기 검사에서 기형을 가진 태자는 전 실험군에서 관찰되지 않았으며, 흉선경부잔류, 신우확장, 뇨관확장 및 좌측경동맥의 위치이상 소견이 나타났으나,茵陳과 관련된 변화는 인정되지 않았다.
5. 태자의 골격 검사에서 기형소견으로는 흉골분절 유착과 흉골분절의 배열이상이 인정되었으며, 변이 소견으로는 장요늑, 단요늑, 요추과다 및 흉골분절의 형태이상이 인정되었다. 골화지연 소견으로는 이분 흉골분절과 아령형 흉추체가 관찰되었으나,茵陳과 관련된 변화는 인정되지 않았다. 흉골, 중수골, 중족골, 지골, 경추 및 천미추의 골화점수는 변화가 인정되지 않았다.
6. 모체의 혈청 AST, ALT, LDH 및 ALP의 변화는 나타나지 않았다.

이상에서茵陳의 경구투여는 생식·발생 독성 시험 가운데 최기형성에 미치는 영향은 없는 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. 李尙仁, 安德均, 辛民教. 漢藥臨末應用. 서울:成輔社. 1982:177.
2. 이승우.茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 肝損傷에 미치는 影響의 比較研究. 大韓鍼灸學會誌. 1999;16(1):351-63.
3. 손관영, 이혜정, 최용태.茵陳 水鍼이 D.M.N.A.로 유발된 急性肝損傷 白鼠에 미치는 效果. 大韓鍼灸學會誌. 1990; 7:1-18.
4. 한상원, 박순달.茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 損傷肝에 미치는 組織學的 比較 觀察. 大韓鍼灸學會誌. 1997;14: 267-76.
5. 문국신, 윤종화, 이명중, 김갑성, 안창범.茵陳蒿 水鍼이 CCl4 中毒 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 1991;8:227-39.
6. 윤성수, 성낙기, 이병열.茵陳 水鍼이 사염화탄소에 손상된 흰쥐 肝細胞에 미치는 效果. 大韓鍼灸學會誌. 1991;8: 307-33.
7. 박형규, 김동우, 이장훈, 우홍정, 김병운.茵陳四苓散이 急性 Alcohol, 고지방식 및 Galactosamine 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 1993;14:254-69.
8. 정성충, 김병운.生肝健脾湯이 TAA로 유발된 흰쥐 간손상에 미치는 영향에 관한 연구. 경희대한의대논문집. 1985;8: 323-30.
9. 任宰訓, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲, 金定濟. 清肝健脾湯의 茵陳增量이 白鼠의 損傷肝에 미치는 影響. 東西醫學. 1980; 5(1):949-52.
10. Pan J. Liu G. Liu H. Qui Z. Chen L. Effects of *Artemisia capillaris* on blood glucose and lipid in mice. Zhong Yao Cai. 1998;21:408-11.
11. 權辰郁. 흰쥐의 간장내 효소활성에 미치는 인진호 (*Artemisiae capillaris herba*) 추출물의 영향. 충남대학교 석사학위논문. 1995.
12. 金榮哲.茵陳清肝湯의 安全性에 關한 研究. 경희대한의대 논문집. 1997;20(1):57-89.
13. 金相贊, 卞俊哲, 朴鍾鉉, 池鮮漢, 卞晟僖, 李衡殖.茵陳蒿湯이 랫드에서의 單回投與 毒性試驗. 大韓外官科學會誌. 2001;14(2):118-24.
14. 金治東.茵陳의 생식 독성에 대한 연구. 대구한의대학교 박사학위논문. 2003.

15. Chang IM. International forum on research and development for procedures involving risk assessment of toxic chemicals. The Korean Society of Toxicology. 1987:221-35.
16. 안병민. 인진쑥이란 무엇인가. 대한간학회지. 2000; 6(4):548-51.
17. 식품의약품안전청. 의약품등의 독성시험 기준 해설서. 1999:1-254.
18. Salewski E. Farbmethode zum makroskopischen nachweis von implantationstellen am uterus der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1964;247:367.
19. Wilson JG. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals in teratology. Principles and Technique(Wilson JG and Warkany J, ed.). University of Chicago Press. Chicago and London. 1965:262-77.
20. Stuckhardt JL. Poppe SM. Fresh visceral examination of rat and rabbit fetuses used in teratogenicity testing. Teratogen Carcinogen Mutagen. 1984:181-8.
21. Dawson AB. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. Stain Technol. 1926;1:123-4.